

Aus der Klinik und Poliklinik für
Zahn-, Mund-, und Kieferkrankheiten
der Philipps-Universität Marburg an der Lahn

IN - VITRO - UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS VON FLUORID AUF DIE ALKALISIERENDE WIRKUNG VON HARNSTOFF IN DER ZAHNPLAQUE

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Günther Bail

aus Komotau

Marburg 1975

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Klinik und Poliklinik für
Zahn-, Mund-, und Kieferkrankheiten
der Philipps-Universität Marburg an der Lahn

IN - VITRO - UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS VON FLUORID AUF DIE ALKALISIERENDE WIRKUNG VON HARNSTOFF IN DER ZAHNPLAQUE



Inaugural - Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnheilkunde

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg

vorgelegt von

Günther Bail

aus Komotau

Marburg 1975



Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin
der Universität Marburg am 22. Juli 1975

Gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr.med. H. Oepen

Referent: Prof. Dr.med.dent. H.F.M. Schmidt

Correferent: Prof. Dr.med.dent. K. Lehmann

INHALTSVERZEICHNIS

A. Einleitung und Problemstellung

I.	Zahnplaque und Kariesentstehung	1
II.	Zeitpunkt des Angriffs von Kariesnoxen	2
III.	Harnstoff	6
IV.	Fluorid	9
	1.) Senkung der Schmelzlöslichkeit	10
	2.) Katalysierung der Apatitkristallisation und Remineralisation	13
	3.) Hemmung des Bakterienstoffwechsels	14

B. In - vitro - Untersuchungen über den Einfluß von Fluorid auf die alkalisierende Wirkung von Harnstoff in der Zahnplaque

I.	Untersuchungsmethode	17
II.	Untersuchungsergebnisse	21
III.	Diskussion	38

C. Zusammenfassung 41

D. Anhang

Literaturverzeichnis	42
----------------------	----

A. Einleitung und Problemstellung

I. Zahnplaque und Kariesentstehung

Kariöse Läsionen manifestieren sich stets unter einer Schicht bakterienhaltiger Beläge, den Zahnplaques.

Die Plaquebildung beginnt auf dem exogenen Schmelzoberhäutchen des Zahnes mit der Ansiedelung von Mikroorganismen (SCHÜLE 1962, CRITCHLEY et al 1968, JENKINS 1968, PRUITT 1969, u.a.). Binnen kurzem lagern sich weitere Bakterien-schichten über die erste. Für tiefe Schichten entsteht damit Sauerstoffmangel, Aerobier sterben ab und ergeben Substrat für fakultative Anaerobier und reine Anaerobier.

Aufgrund der Plaquestruktur, insbesondere durch die von den Bakterien synthetisierten schwerlöslichen extrazellulären Polysaccharide (BRAMSTEDT 1968, GUGGENHEIM 1970, KÖNIG 1971, CRITCHLEY 1971, GERING 1971, 1972, u.a.) entsteht ein massives Diffusionshindernis für hochmolekulare Stoffe. Die Schmelzoberfläche wird damit dem neutralisierenden und remineralisierenden Einfluß des Speichels entzogen.

Andererseits diffundieren niedermolekulare Stoffe, wie Mono- und Disaccharide, in die Plaque hinein. Diese niedermolekularen Kohlenwasserstoffe (z.B. Saccharose, Glucose u.ä.) bilden vor allem das Substrat für den bakteriellen Stoffwechsel. Fast ausschließlich auf dem Wege der Glycolyse werden sie zu Säuren abgebaut. Bei einer Plaquestärke von 0,3 - 0,6 mm (STRALFORS 1950) ist eine Neutralisierung dieser Säuren durch den Speichel nicht mehr möglich.

Dagegen kann Zucker in genügend hoher Konzentration in die Plaque eindringen und innerhalb von Minuten zu weiterer Säure abgebaut werden. Die hieraus resultierende Säureansammlung in der Tiefe der Plaque ist der wichtigste direkt Karies auslösende Faktor (KÖNIG 1971).

Bei Erschöpfung der physiologischen Puffersysteme werden die als Stoffwechselendprodukte anfallenden Gärungssäuren, vor allem Milchsäure, in geringerem Maße Propionsäure, Essigsäure und Brenztraubensäure (RANKE et al 1963, RANKE und RANKE 1971) durch Zersetzung des Schmelzapatits neutralisiert. Die dabei in Lösung gehenden Phosphat- und Kalziumionen können von Mikroorganismen inkorporiert, bzw. durch Chelatoren (z.B. Laktat, Glycin) gebunden werden (JENKINS 1966) und stehen damit für eventuelle Remineralisationsvorgänge nicht mehr zur Verfügung.

Die Folge sind irreparable Schäden am Zahnhartgewebe: Karies (KÖHLER 1970).

II. Zeitpunkt des Angriffs von Kariesnoxen

Voraussetzung für den Angriff kariöser Noxen auf den Zahnschmelz ist das Vorhandensein von Bakterien im Verband der Plaque, und die Gegenwart von Substrat, das diese Mikroorganismen zu Säuren vergären können.

Substrat wird mit der normalen Nahrungsaufnahme in Form von Kohlenhydraten regelmäßig zugeführt und durch Speichelfermente in niedermolekulare Teile zerlegt. Je länger die Nahrungsmittel in der Mundhöhle verbleiben, z.B. durch Verkeilen oder Kleben zwischen den Zähnen, desto länger können sie

in der aufbereiteten Form als Mono- oder Disaccharide Substrat für die Plaquebakterien liefern.

Für die Beurteilung der Kariogenität von Nahrungsmitteln werden damit zwei Fragen entscheidend:

- 1.) Enthält das Nahrungsmittel vergärbare niedermolekulare Kohlenhydrate, bzw. kann es zu niedermolekularen Kohlenhydraten aufbereitet werden, und
- 2.) neigt es aufgrund seiner äußeren Beschaffenheit zur Retention in der Mundhöhle?

Daraus ergibt sich, daß insbesondere klebrige, zuckerhaltige Nahrungsmittel als hoch kariogen anzusehen sind, während grobe und fett- sowie eiweißhaltige Nahrung, wie Käse, Wurstwaren, sich indifferent verhalten (GRAF 1969, SCHMIDT 1970, WINHOLT 1970, u.a.).

Bei den in Deutschland bestehenden Ernährungsgewohnheiten wird mit fast jeder Nahrungsaufnahme eine hohe kariogene Potenz eingenommen, da schon kleinste Konzentrationen von Zucker in der Plaque eine Säureentwicklung auslösen, die den pH-Wert in den Bereich kariöser Demineralisation absinken läßt (GEHRING 1969, HASSEL 1971).

STEPHAN und MILLER konnten 1943 erstmals durch direkte Messung der Wasserstoffionenkonzentration in vivo den Verlauf des pH in der dentalen Plaque nach Spülung mit 10%iger Glukoselösung darstellen. Dabei wurde eine Antimon-Mikroelektrode in die Plaque eingeführt, Substrat unter Speichelausschluß auf die Plaque getropft und die Entwicklung des pH kontinuierlich gemessen.

Diese Methode beinhaltet aber gravierende Nachteile: die

natürliche Plaquestruktur wird zerstört, der Spalt zwischen Elektrode und Plaque schafft Umgehungsmöglichkeiten des normalen Diffusionsweges in die Plaque, der Ausschluß der Beseuchung während der gesamten Versuchsdauer bringt die Vernachlässigung eines wesentlichen Elementes im physiologischen Geschehen mit den Folgen: Austrocknen der Plaque, fehlende Regulationsmechanismen, u.a. .

Dennoch läßt das Ergebnis den prinzipiellen Ablauf des pH-Verlaufes erkennen: Innerhalb von 5 Minuten nach Zugabe des Substrats sank der pH-Wert von 6,1 auf 4,8 und kehrte nach 45 Minuten auf den Ausgangswert kontinuierlich zurück.

Heute stellt die von GRAF und MÜHLEMANN (1966) entwickelte intraorale telemetrische pH-Messung in vivo einen wesentlichen Fortschritt dar. Hierbei wird im Interdentalraum einer Prothese mit natürlichen Zähnen eine Meßelektrode eingebaut und im Mund von einer Plaque überwachsen. Die Entwicklung des pH-Wertes kann nun unter physiologischen Bedingungen direkt gemessen werden.

Mit der verbesserten Methodik begründet GRAF (1969) die von der Stephankurve abweichenden Ergebnisse seiner Messungen:

Im Gegensatz zu STEPHAN und MILLER (1943) wurde durchschnittlich erst nach 30 Minuten der tiefste pH-Wert erreicht. Die in jüngerer Zeit veröffentlichten Untersuchungen, wie auch unsere vorliegenden, bestätigen diese Ergebnisse (GRAF und MÜHLEMANN 1966, HIRZEL 1969, MÜHLEMANN 1969, HASSEL 1971, SCHMIDT 1970, 1972, 1973, u.a.).

Im Mittelwert stellten die genannten Untersucher ein Sinken des pH-Wertes unter 5,5, der allgemein als Richtwert zur kariösen Demineralisation angesehen wird (ERICSSON 1949), über eine Zeitdauer von etwa 2 Stunden fest.

Entscheidend ist darüberhinaus die Tiefe des pH-Wertes, da hiervon die Entkalkungsgeschwindigkeit abhängt (SCHMIDT 1973). Der pH-Wert stellt die negative Zehnerpotenz der Wasserstoffionenkonzentration dar und ist damit eine logarithmische Funktion. So ist z.B. die Wasserstoffionenkonzentration und damit die Demineralisationsgeschwindigkeit bei pH 4,5 zehnmal so groß wie bei pH 5,5 !

Zieht man aus diesen Ergebnissen kariesprophylaktische Folgerungen, so ergibt sich die Forderung, sofort nach jeder Nahrungsaufnahme den die Zahnoberfläche treffenden Säurestoß zu neutralisieren.

SCHMIDT (1972, 1974) sieht die Möglichkeit dazu im Harnstoff gegeben, der in die dentale Plaque diffundieren kann, von Ureasen zerlegt wird und als alkalisches Ammoniumhydroxyd den pH-Wert rasch und nachhaltig anhebt.

Aufgrund der Eigenschaften von Harnstoff kann immer nur ein aktueller Säurestoß neutralisiert werden, eine Langzeitwirkung ist nicht zu erwarten. Daher erscheint eine entsprechende Ergänzung im Sinne einer umfassenden Kariesprophylaxe wünschenswert.

Besonders im Wechselgebiß bietet sich hierbei die Tablettenfluoridierung an, die wie auch die Harnstoffapplikation regelmäßig durchgeführt werden muß. Zudem erscheint die Fluoridapplikation im Moment des aktuellen Säurestoßes für die Entfaltung lokaler Wirkungsmechanismen besonders geeignet.

III. Harnstoff

Harnstoff wird als kariesprotektive Verbindung bereits seit längerer Zeit diskutiert. GROVE und GROVE sahen 1935, sowie CARY 1946, eine Korrelation zwischen der Ureaseaktivität in der dentalen Plaque und der Kariesanfälligkeit des Trägers. Die Bildung von Ammoniumhydroxyd aus Harnstoff (HINE und O'DONNEL 1943) ist an die Gegenwart von bakteriellen Ureasen gebunden, die FROSTELL (1960, 1962) wie auch SMITH und BODILY (1967) in praktisch jedem Plaquematerial, sogar im Zahnstein, in ausreichendem Maße fanden.

Mit seiner Methode der pH-Wert Messung in der dentalen Plaque wies STEPHAN (1943) die neutralisierende Wirkung des Harnstoffs nach. Mit der verbesserten Methodik der pH-Messung an der Basisfläche menschlicher Zahnplaques konnte SCHMIDT (1974) zeigen, daß bereits Zusätze von 1 bis 2 % Harnstoff, bezogen auf den Saccharosegehalt der Lösung, den pH-Wert signifikant anheben. Bei der logarithmischen Aufteilung der pH-Wertskala bedeutet eine nur geringe Anhebung der Wasserstoffionenkonzentration bereits eine möglicherweise entscheidende Verminderung des Entkalkungsvermögens der Plaque.

Versuche von HIRZEL (1969) zeigten, daß ein 4 %iger Zusatz von Harnstoff zu einem Bonbon mit einem Gehalt von 10 % Saccharose einen Abfall unter pH 5,6 verhinderte.

Die Applikation einer Harnstofflösung von 2 % für nur 30 Sekunden im Anschluß an 20 Minuten Saccharoseeinwirkung bei bereits abgesunkenem pH-Wert brachte nach Untersuchungen von SCHMIDT (1972) einen raschen und hochsignifikanten Anstieg des pH-Wertes.

Erhöhung der Konzentration und Verlängerung der Einwirkungszeit steigerten die Wirkung weiter. Zu entsprechenden Ergebnissen kommen STEPHAN (1943), KLEINBERG (1967), HIRZEL (1969) in ähnlichen Versuchen.

Aufgrund der gegenläufigen Wirkungen von Zucker und Harnstoff bezeichnet KLEINBERG (1970) diese als Antagonisten im Säure - Base - Stoffwechsel der dentalen Plaque. Wie aus der bei HIRZEL (1969) aufgeführten Literaturanalyse zu ersehen ist, erscheint Harnstoff dabei als der stärkere Partner:

- "- die Affinität der Plaque zu Harnstoff ist größer als zu Glucose oder Saccharose, da schon ganz kleine Mengen Urea für eine Reaktion genügen (FROSTELL 1960, KLEINBERG 1967)
- die Harnstoffspaltung verläuft 10x schneller als die Säureproduktion (KLEINBERG 1963)
- die Alkaliproduktionsaktivität ist 3,5 x größer als die totale Säureproduktion von Glucose (FROSTELL 1960)
- der kritische Konzentrationswert, wo Hemmung der Stoffwechselvorgänge eintritt, ist für Zucker schneller erreicht (KLEINBERG 1963). Für Glucose beträgt er 0,6 M, für Harnstoff 4 M (FROSTELL 1963)
- hohe Harnstoffkonzentrationen hemmen die Glucosegärung, doch kann keine Hemmung der Ureaseaktivität durch Glucose festgestellt werden (KLEINBERG und SILVERMANN 1963); im Gegenteil vermag die Glucose die Ureaseaktivität zu steigern (FROSTELL 1963)
- für die Harnstoffspaltung gibt es ein pH-Optimum, das zwischen pH 7 und 8 liegt (FROSTELL 1963). "

(Anmerkung: Die bei HIRZEL zitierten Arbeiten von FROSTELL 1963 stammen aus dem Jahre 1962; ein pH-Optimum für Harnstoffspaltung zwischen pH 7 und 8 ist darin nicht enthalten. Dieses Verwertungsoptimum wird in der Arbeit FROSTELL 1960 behandelt.)

Diese Ergebnisse lassen Harnstoff als eine Substanz erscheinen, die die Möglichkeit eröffnet, den Säure - Base- Haushalt in der Plaque kariesprophylaktisch günstig zu beeinflussen. Hervorzuheben sind besonders der rasche Wirkungseintritt nach Applikation, die nachhaltige Wirkung, die ein Absinken auf bedenkliche pH-Werte verhindert, und die niedrigen Harnstoffkonzentrationen, die aufgrund der hohen Affinität zur Plaque zur Neutralisation der Säuren erforderlich sind.

Eine wünschenswerte dauernde Erhöhung der Harnstoffkonzentration im Speichel, die im Sinne von GROVE und GROVE (1935) mit geringer Kariesanfälligkeit korreliert wäre, ist nur über eine Konzentrationserhöhung im Blut möglich. Die dazu notwendige Steigerung der täglichen Proteinaufnahme brachte auch bei einer Erhöhung von 0,5 auf 2,5 g/kg Körpergewicht nicht den erforderlichen Anstieg der Blut - Harnstoffkonzentration, da die humoralen Regulationsmechanismen diese nur in engen Grenzen schwanken lassen (DAWES 1970).

Eine dauernde Erhöhung der Harnstoffkonzentration im Mund erscheint aber nicht notwendig, wenn im Moment des aktuellen Säureschubs exogen Harnstoff zugeführt wird. Dieser richtige Zeitpunkt ist für den erfolgreichen Einsatz von Harnstoff aufgrund der sofortigen fermentativen Spaltung in der Plaque unerlässlich; eine Langzeitwirkung von Harnstoff kann nicht erwartet werden.

Aus diesem Grunde brachten Versuche mit Harnstoffzusatz in Zahnpasten (HAWES und BIBBY 1953, COHEN und DONZANTI 1954) nicht den gewünschten Erfolg. Der Harnstoff stand während des Angriffs kariogener Säuren kaum zur Verfügung, dagegen dann, wenn die kariöse Gefährdung infolge des Zähneputzens so und so relativ gering war; zudem wurde er durch das Nachspülen mit Wasser gleich wieder aus dem Munde entfernt.

In pharmakologischer Hinsicht ist der hier vorgesehene Einsatz von Harnstoff unbedenklich, eine Ammoniakvergiftung nicht zu erwarten (SOLLMANN 1957), da die toxische Dosis erst bei 100 g erreicht wird (BRAUN und DÖNHARDT 1970). SCHMIDT (1974) weist darauf hin, daß es sich bei Harnstoff um eine gut verträgliche physiologische Substanz handelt, von der täglich 20 bis 40 g durch den Organismus ausgeschieden werden. Für den angestrebten Einsatz zur Kariesprophylaxe wäre aber nur eine tägliche Dosis von unter 1 g Harnstoff notwendig.

Ein erfolgversprechender Einsatz von Harnstoff ist nur dann zu erwarten, wenn er zum richtigen Zeitpunkt, gleichzeitig mit dem Nahrungsmittel (HIRZEL 1969, SCHMIDT 1972), oder sofort nach der Nahrungsaufnahme zugeführt wird, um den aktuellen Säureschub sofort abzubrechen.

IV. Fluorid

Seitdem um 1931 von CHURCHILL, u.a. der wissenschaftliche Nachweis für die kariesprophylaktische Wirksamkeit des Fluorids erbracht wurde, beschäftigt sich die Kariesforschung u.a. mit dessen optimalen Einsatz in der Praxis.

Die Analyse der entsprechenden Literatur läßt erwarten, daß Fluorid lokal sein Wirkungsoptimum dann entfalten kann, wenn es im Moment einer pH-Wert - Erniedrigung appliziert wird.

Drei Wege der kariesprophylaktischen Wirksamkeit von Fluorid sind heute bekannt (JENKINS 1966):

- 1.) Senkung der Schmelzlöslichkeit
- 2.) Katalysierung der Apatitkristallisation und Remineralisation
- 3.) Hemmung des Bakterienstoffwechsels

1. Senkung der Schmelzlöslichkeit

Der Zahnschmelz besteht zum größten Teil aus Hydroxylapatit; wenn freie Fluorionen zur Verfügung stehen, kann durch Ionenaustausch über die Schmelzoberfläche Fluorapatit entstehen. Fluorapatit ist säureresistenter als Hydroxylapatit (KÖNIG 1971, u.a.) und damit weniger kariesanfällig.

Nach HARDWICK (1971) hat sein Mitarbeiter DUFF Stabilitätsregionen einzelner Kristallgitter berechnet. Aufgrund der sehr niedrigen freien Energie ist danach ein Hydroxylapatit - Kristallgitter dann besonders stabil, wenn infolge Ionenaustausch möglichst viele OH - Ionen durch Fluorionen ersetzt sind.

Reiner Fluorapatit würde 3,7 % Fluorid enthalten. In der Praxis ist aber nur 1/10 dieses Wertes erreichbar (KÖNIG 1971). Diese Konzentration (über 3000 ppm F^-) reicht aber aus, um das Kristallgitter so weit zu stabilisieren, daß kariogene Säureangriffe weitgehend abgewehrt werden können.

VAN DER LUGT et al (1970) erklären die erhöhte Säureresistenz von Fluorapatit folgendermaßen: Entlang der c-Achse des Hydroxylapatits können von Säuren stammende H^+ -Ionen in das Kristall hinein-, Kalzium- und Phosphationen herausdiffundieren. Wird der Weg über die c-Achse durch ein Fluorion, das aufgrund seiner niedrigen freien Energie extrem unbeweglich ist, verbaut, so ist der Diffusionsweg für H^+ -, Ca^{++} -, und $PO_4^{=}$ - Ionen unterbrochen, eine weitere Auflösung erschwert.

Die Fluoranreicherung der Schmelzoberfläche geht nach MÜHLE-MANN (1967) auf zwei Wegen vor sich:

- 1.) bei schwachen Konzentrationen von Lösungen unter 100 ppm Fluorid (z.B. Trinkwasserfluoridierung, Fluorzahnpasten) entsteht allmählich ein stabiles Fluorreservoir durch Bildung von Fluorapatit aus Hydroxylapatit nach der Gleichung:



- 2.) bei konzentrierten Fluorlösungen ab etwa 1000 ppm F^- bildet sich zuerst Kalziumfluorid:



Es resultiert ein labiles Fluorreservoir, da Kalziumfluorid nicht sehr widerstandsfähig ist. Darauf folgt eine Spätreaktion, während der aus dem labilen Fluorreservoir entsprechend der ersten Reaktion kontinuierlich Fluorid an den darunterliegenden Schmelz abgegeben wird, wodurch dort ein stabiles Fluorreservoir entsteht.

Alle Autoren sind sich darin einig, daß die Fluoraufnahme des Zahnschmelzes durch Säureeinwirkung erleichtert wird.

Eine solche Säureeinwirkung tritt nach jedem Verzehr von Kohlenhydraten an den von Plaques bedeckten Zahnoberflächen auf. Es kommt dabei jedesmal zu einer Anätzung der Schmelzoberfläche. Aus diesem normalerweise unerwünschten Effekt resultiert eine Oberflächenvergrößerung des Schmelzes. Stehen in diesem Moment freie Fluorionen zur Verfügung, so können diese in Schmelzregionen diffundieren, die ansonsten kaum erreichbar wären, und damit die Umwandlung der Schmelzoberfläche in Fluorapatit erreichen (BRAMSTEDT 1968, SCHMIDT 1969, 1970, KÖNIG 1971, u.a.) .

Aus einer geschlossenen Front mit kleiner, schlecht zugänglicher Oberfläche wird eine offene, große Oberfläche, die für

Diffusion und Austauschvorgänge gut zugänglich ist (KÖNIG 1973). Dies gilt im positiven Sinne der Fluoranreicherung, wie auch im negativen Fall der Entkalkung; daher sollten im Moment der Ansäuerung immer freie Fluorionen zur Verfügung stehen.

HARDWICK (1971) erklärt mit dieser Tatsache den Anstieg der Fluorkonzentration im Schmelz mit steigendem Alter. Eine kariesprophylaktisch relevante Erhöhung der Säureresistenz schon in der Jugend läßt sich nur erreichen, wenn während der pH-Verschiebung in der Plaque ausreichend Fluorionen anwesend sind.

DOWSE und JENKINS (1957) stellten fest, daß der Fluorgehalt in initialen Schmelzläsionen gegenüber dem gesunden Schmelz am gleichen Zahn mehr als doppelt so hoch war.

Die etwas besseren Ergebnisse der Trinkwasserfluoridierung gegenüber der Tablettenfluoridierung mögen ihren Grund auch darin haben, daß bei ersterer Fluorionen während der Ansäuerung in der Plaque unmittelbar zur Verfügung stehen.

HETZER et al (1971) zeigten im klinischen Versuch, daß nach Ansäuern, einer iatrogenen Initialläsion, und sofortiger Fluoridtouschierung eine enorme Erhöhung des Fluoridgehaltes der oberen Schmelzschicht auf etwa 3 700 ppm F^- resultiert.

In der Praxis kommt eine Ansäuerung des Schmelzes gerade in den gefährdeten Schmelzpartien täglich bei jedem Essen vor. Wenn es gelingt, in diesem Moment der Initialläsion freie Fluorionen zur Verfügung zu stellen, würde ein verstärkter Fluoreinbau in die oberen Schmelzschichten ermöglicht. Damit würde in diesen besonders gefährdeten Initialläsionen die Säureresistenz bedeutend erhöht.

2. Katalysierung der Apatitkristallisation und Remineralisation

Fluorid ist für die optimale Mineralisation des Zahnschmelzes ein essentieller Faktor (NAS 1968). Apatitkristalle entstehen aus einer Vorstufe, dem Oktakalziumphosphat $\text{Ca}_4\text{H}(\text{PO}_4)_3 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ (NEWSELY 1956). Die Umwandlung zu Apatit wird durch kleinste Mengen Fluorid induziert und katalysiert (KÖNIG 1971). Auch für das Größenwachstum und die regelrechte Auskristallisation des Apatits ist Fluor verantwortlich (GRON et al 1963). Dies beinhaltet die Größenzunahme der Kristalle sowie die Vermeidung defekter Kristalle; beides hätte erhöhte Säurelöslichkeit zur Folge.

BRUDEVOLD (1965) und NEWSELY (1965) stellten fest, daß bei Fluorabwesenheit kaum Remineralisation von Initialläsionen möglich ist, da keine Apatitkristalle aus gesättigten Lösungen ausfallen, sondern leicht lösliches Oktakalziumphosphat. Je größer die Fluorkonzentration, desto größer ist die Tendenz zur Apatitausfällung.

KNAPPWOST (1963) sieht unter dem Einfluß von Fluorid die Remineralisationsgeschwindigkeit initialer Ätzdefekte aus übersättigtem Speichel auf das 10-fache gesteigert. PIGMAN et al (1960) und FEAGIN et al (1971) kommen zu entsprechenden Ergebnissen.

Für diese Remineralisationsvorgänge ist die Anwesenheit von ionisch freiem Fluor, Kalzium und Phosphat Voraussetzung. In der dentalen Plaque ist das nur in geringem Maße der Fall, da Kalzium- und Phosphationen sofort durch Bakterien oder Chelatoren gebunden werden können (JENKINS 1966). Bei einem pH-Abfall werden solche Ausfällungen zum Teil wieder ionisch frei

und stehen bei Wiederanstieg des pH-Wertes und Anwesenheit von Fluorid für die Remineralisation zur Verfügung. Um diesen Effekt ausnutzen zu können, muß das Fluorangebot daher laufend ergänzt werden (HARDWICK 1971).

Fluorid kann die Eliminierung von Phosphat durch Bakterien vermindern und damit die Voraussetzungen für die Remineralisation verbessern (LUOMA et al 1971). Dazu muß aber Fluorid selbst vorhanden sein.

Den günstigsten Zeitpunkt für die Erhöhung des Fluorangebots stellt der Moment der Ansäuerung des Schmelzes nach dem Essen dar; die Fluorionen können schnell in die Plaque diffundieren, dort die Entkalkung hemmen, die Remineralisation induzieren und katalysieren und die Säureresistenz der Schmelzoberfläche erhöhen.

3. Hemmung des Bakterienstoffwechsels

Fluorid kann in sehr niedrigen Konzentrationen einige Enzyme stimulieren (BRAMSTEDT 1968, CIMASONI 1970). So wird der Glucoseumsatz im Speichel aktiviert und der Plaque ein Teil des Substrats entzogen (BRAMSTEDT et al 1956, NAUJOKS et al 1968).

Andererseits werden in vitro bei Konzentrationen, die wesentlich über dem Fluor - Blutspiegel liegen, Enzyme meist reversibel gehemmt, z.B. Enolase, saure Phosphatase, Lipasen, u.a. (CIMASONI 1970). Um diese Enzymhemmung kariesprophylaktisch nutzen zu können, muß daher Fluorid in wirksamen Konzentrationen zugeführt werden.

Wie kurz angesprochen fanden LUOMA et al (1971), daß 42 ppm F^- die Phosphataufnahme durch die Bakterien hemmen. Dadurch können die Mikroorganismen während des kariösen Säureschubs in

Gegenwart von Fluorid weniger aus dem Schmelz gelöstes Phosphat binden, wodurch es für Remineralisationsvorgänge zur Verfügung bleibt.

KLEINBERG und SANDHAM (1964) stellten eine deutliche Hemmung der Polysaccharidsynthese und Säurerate durch 2,2 bis 4,4 ppm F^- fest. WEISS et al (1964) fanden eine derartige Hemmung bei pH 5,5 bereits durch 1 bis 2 ppm F^- .

Bei zwei Einzelversuchen von GRAF (1969) mit Hilfe der telemetrischen pH-Wert - Ableitung aus der Mundhöhle (GRAF und MÜHLEMANN 1966) veränderten erst 100 ppm F^- den pH-Wert eindeutig. SCHMIDT (1973) stellte mit vereinfachter Methodik (SCHMIDT 1970) und größerer Versuchszahl eine geringe, aber signifikante pH-Wert - Erhöhung bereits bei 0,5 ppm F^- fest.

Versuche von JENKINS (1959) zeigen wiederum, daß hierbei der Einfluß des pH-Wertes zum Zeitpunkt der Fluoridapplikation auf die Wirksamkeit der Stoffwechselhemmung bedeutend ist. Für die vollständige Hemmung des Glucoseumsatzes in plaqueähnlichem Speichelsediment waren bei pH 5,0 8 bis 10 ppm F^- erforderlich, bei neutralem pH-Wert dagegen mindestens 100 ppm F^- für eine nur mittelmäßige Hemmung. Je tiefer der pH-Wert zum Zeitpunkt der Fluoridgabe lag, desto besser war die Stoffwechselhemmung.

Diese Beobachtung steht im Einklang mit dem Mechanismus des Transports von Fluor durch die Zellmembran; nach CIMASONI (1970) findet er bei saurem pH als nicht dissoziiertes HF statt. In der Bakterienzelle kann Fluorid dann enzymhemmend wirksam werden.

Wenn auch für die Praxis die enzymhemmende Wirkung als alleinige Maßnahme zur Bekämpfung der bakteriellen Noxen nicht aus-

reichend erscheint, so ist doch bemerkenswert, daß auch bei dieser Teilkomponente der kariesprophylaktischen Wirkung des Fluorids das Wirkungsoptimum wiederum im sauren Bereich liegt. Für die praktische Anwendung ist es daher auch aus diesem Grunde sinnvoll, Fluorid nach der Nahrungsaufnahme bei angesäuertem Plaquemilieu anzuwenden.

B. In - vitro - Untersuchungen über den Einfluß von
Fluorid auf die alkalisierende Wirkung von Harn-
stoff in der Zahnplaque

=====

Die theoretischen Überlegungen über den Zeitpunkt des Angriffs kariöser Noxen und die daraus folgenden Möglichkeiten seiner Abwehr, sowie die Eigenschaften von Harnstoff und Fluorid lassen den Versuch erfolgversprechend erscheinen, eine Harnstoff - Fluorid - Kombination zur Abwehr des aktuellen Säurestoßes im Moment seines Auftretens einzusetzen.

Harnstoff führt zur Anhebung des pH-Wertes und verkürzt damit den Säureangriff. Fluorid erhöht die Säureresistenz des Schmelzes, die Remineralisationsrate und hemmt den bakteriellen Stoffwechsel.

In der vorliegenden Untersuchung soll geklärt werden, ob und in welchem Ausmaß sich Harnstoff und Fluorid in ihrer Wirkung auf den Plaque - pH - Wert gegenseitig beeinflussen.

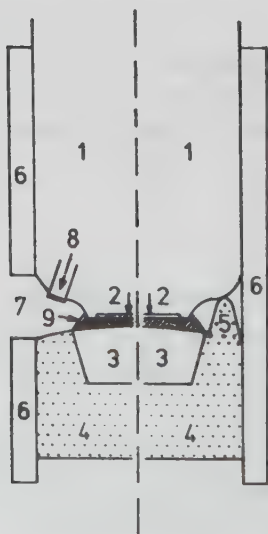
I. Untersuchungsmethode

Für die Untersuchungen wurde die von SCHMIDT (1970) beschriebene in - vitro - Apparatur benutzt, die in ihrem Prinzip auf der intraoralen pH-Messung von GRAF und MÜHLEMANN (1966) aufbaut.

Kernstück der Apparatur ist ein künstlicher Interdentalraum, der auf der einen Seite von der Glasmembran einer pH-Einstabmeßkette, auf der anderen Seite durch ein Stück natürlichen

Zahnschmelz begrenzt wird (Abb. 1). Membran und Zahn werden durch eine geeignete Halterung in einem Abstand von etwa 0,3 bis 0,5 mm gehalten. In den Zwischenraum wird eine lebende Plaque aus dem Mund eines Patienten gebracht. Anschließend tauchen wir die pH-Einstabmeßkette mit künstlichem Approximalraum und lebender Plaque in ein kleines Kunststoffgefäß mit frischem Speichel. Das Gefäß steht in der Schüttelvorrichtung eines Wasserbades von 37° C. Die Einstabmeßkette selbst ist unbeweglich fixiert, so daß bei Einschalten der Schüttelapparatur der "Interdentalraum" kontinuierlich von Speichel umspült wird.

Auf diese Weise wächst in dem künstlichen Approximalraum eine Plaque unter Bedingungen, die dem physiologischen Mundmilieu nahe kommen.



- 1 = pH- Meßkette
- 2 = Glasmembran
- 3 = natürlicher Zahnschmelz
- 4 = Kunststoffblock mit
- 5 = Abstandhalter
- 6 = Kunststoffhülle mit
- 7 = weiten Öffnungen
- 8 = Bezugselektrode
- 9 = Plaque

linke und rechte Hälfte um 90°
gegeneinander gedreht

Abb. 1: "Approximalraum" des Mundhöhlensimulators
nach H.F.M. SCHMIDT (1970)

Die von der Einstabmaßkette abgeleiteten pH-Verschiebungen wurden mit einem geeichten "Knick"-pH-Meter gemessen.

Vorteile gegenüber der intraoralen pH-Registrierung von GRAF und MÜHLEMANN (1966) liegen in der genaueren Reproduzierbarkeit der Versuche durch besser definierte Versuchsbedingungen, in dem geringeren technischen Aufwand, der Unabhängigkeit von lang dauernden Versuchen in der Mundhöhle, sowie der Möglichkeit, mehrere Plaques unter gleichen Bedingungen gleichzeitig zu testen.

Mit der beschriebenen Apparatur führten wir zwei Versuchsserien durch:

- Serie 1: a) Kontrollkurve, 20 min 5 % Saccharoselösung
b) 20 min 5 % Saccharose, 1 min 2 % Harnstofflösung
c) 20 min 5 % Saccharose, 1 min 2 % Harnstofflösung + 0,025 % Fluorid
d) Kontrollkurve wie a)

- Serie 2: a) Kontrollkurve, 20 min 5 % Saccharoselösung
b) 20 min 5 % Saccharose, 1 min 2 % Harnstofflösung
c) 20 min 5 % Saccharose, 1 min 2 % Harnstofflösung + 0,00625 % Fluorid

Die Konzentration von 2 % Harnstoff liegt nach Geschmacksversuchen auch ohne Geschmackskorrigentien im tolerierbaren Bereich.

Die Fluoridkonzentration von 0,025 % errechnet sich aus einer Flüssigkeitsmenge von 4 ml, die 1 mg F^- enthielt.

Die Fluoridkonzentration von 0,00625 %, entsprechend 0,25 mg F^- in 4 ml Flüssigkeit, stellt eine für die Praxis wünschenswerte Größe der Tablettenverabreichung dar. Bei einem Gehalt von

0,25 mg Fluorid wird nach täglich viermaliger Anwendung die bei der Tablettenfluoridierung günstige und übliche Menge von 1 mg F^- pro Tag erreicht.

Die Menge von 4 ml Substrat kommt den tatsächlichen Verhältnissen in der Mundhöhle beim Lutschen einer kleinen Tablette nahe.

Die Versuche begannen bei einem pH-Wert um 6,0 mit dem Eintauchen der Plaque in 4 ml 5 % Saccharoselösung; sie wurde aus 2 ml 10 %iger Saccharoselösung und 2 ml frischem Speichel unmittelbar vor Versuchsbeginn hergestellt. Nach 20 Minuten Einwirken der 5 %igen Saccharoselösung wurden die Plaques kurz in physiologischer Kochsalzlösung gespült und dann für 1 Minute in die jeweilige Testlösung getaucht.

Nach einer Minute brachten wir die Plaque in ein Gefäß mit frischem Speichel ohne jeden Zusatz. Der Speichel wurde alle 10 Minuten erneuert und die pH-Wert-Entwicklung über 2 Stunden registriert.

Während des gesamten Versuchsablaufes wurde bei einer Schüttelfrequenz von 32 Bewegungen pro Minute die Plaque durch die betreffende Flüssigkeit umspült.

Jede Versuchsserie führten wir unter gleichen Bedingungen mit Plaques von vier Personen durch. Die Anzahl der Einzelversuche ist als Wert "n" aus den einzelnen Kurvendiagrammen ersichtlich.

II. Untersuchungsergebnisse

In der Versuchsserie 1 wurde vor und im Anschluß an den Versuch mit 2 % Harnstoff + 0,025 % Fluorid ein Kontrollversuch mit 5 % Saccharose durchgeführt. Damit überprüften wir eine mögliche Beeinflussung des Folgeversuchs nach vorheriger Einwirkung der verwendeten Fluoridkonzentration. Abb. 2 zeigt den Vergleich der Kontrollkurven vor und nach Fluorideinwirkung. Die Kurven sind nahezu deckungsgleich, eine Beeinflussung des Folgeversuchs kann weitgehend ausgeschlossen werden.

Der Vergleich der Mittelwertkurven von 4 verschiedenen Plaques (Abb. 3,4,5,6) zeigt, daß unter sonst gleichen Versuchsbedingungen verschiedene Plaques unterschiedlichen Kurvenverlauf ergaben.

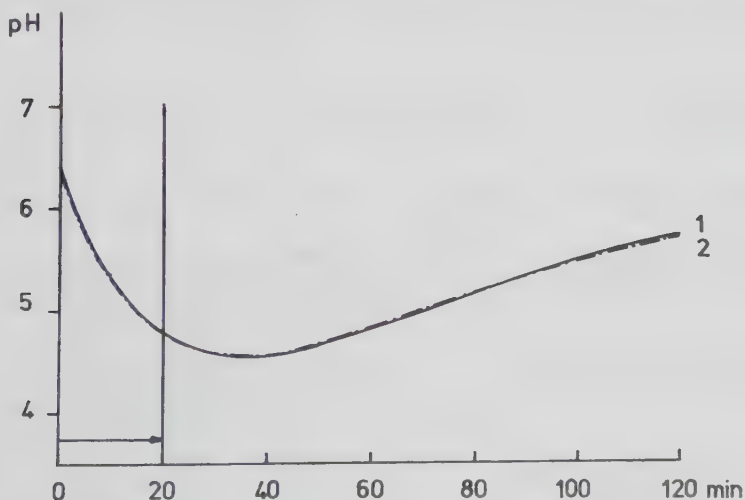


Abb. 2: Vergleich der Kontrollkurven vor (1) und nach (2) Durchführung des Versuches mit 0,025 % Fluorid + 2 % Harnstoff (n = jeweils 32)

Die dem Substrat entsprechende spezifische Reaktion ist bei allen 4 Plaques klar erkennbar. Die Größe der pH-Wert-Verschiebung ist aber offensichtlich von der individuellen Plaquestruktur bzw. von der Morphologie des künstlichen Interdentalraums bestimmt.

Plaque 1 und 2 zeigen dabei einen Kurvenverlauf, wie er aufgrund der Ergebnisse früherer Untersuchungen zu erwarten war. Plaque 3 und 4 stellen dagegen bei gleichem Plaquealter und gleichen Lebensbedingungen Beispiele für schwer beeinflussbare (Plaque 3) bzw. extrem bewegliche (Plaque 4) Plaques dar.

Tabelle 1 gibt die aufgrund der Untersuchungen erhaltenen und in Abb. 3, 4, 5, 6 dargestellten Ergebnisse der Mittelwertkurven von vier Plaques bei Applikation von 5 % Saccharose, 2 % Harnstoff, 2 % Harnstoff + 0,025 % Fluorid (= 1 mg F⁻), und 2 % Harnstoff + 0,00625 % Fluorid (= 0,25 mg F⁻) wider.

Tabelle 1: Mittelwertkurven von 4 Plaques, pH-Werte

Versuchsanordnung	Plaque	n	Versuchsdauer in Minuten					
			20	40	60	80	100	120
Kontrollkurve	1	12	4,80	4,46	4,75	5,15	5,57	5,73
5 % Saccharose	2	12	4,80	4,62	4,96	5,53	6,12	6,40
	3	17	4,80	4,20	4,16	4,28	4,43	4,55
	4	17	4,80	5,10	5,34	6,29	6,46	6,52
20 min 5% Sacch. 1 min 2% Harnstoff	1	12	4,80	5,53	5,92	6,13	6,27	6,36
	2	12	4,80	5,83	6,08	6,23	6,32	6,41
	3	17	4,80	5,13	5,23	5,22	5,21	5,24
	4	17	4,80	6,42	6,55	6,77	6,39	7,01
20 min 5% Sacch 1 min 2% Harnstoff + 0,025 % Fluorid	1	8	4,30	5,72	6,02	5,99	6,24	6,30
	2	8	4,30	6,18	5,93	6,34	6,45	6,55
	3	8	4,80	5,23	5,25	5,14	5,10	5,12
	4	8	4,30	6,26	6,34	6,40	6,59	6,72
20 min 5 % Sacch. 1 min 2% Harnstoff + 0,00625 % Fluorid	1	4	4,80	5,91	5,94	6,35	6,52	6,65
	2	4	4,30	5,90	5,90	6,35	6,50	6,65
	3	9	4,30	4,73	5,05	5,16	5,19	5,21
	4	9	4,30	6,79	6,93	7,16	7,37	7,35

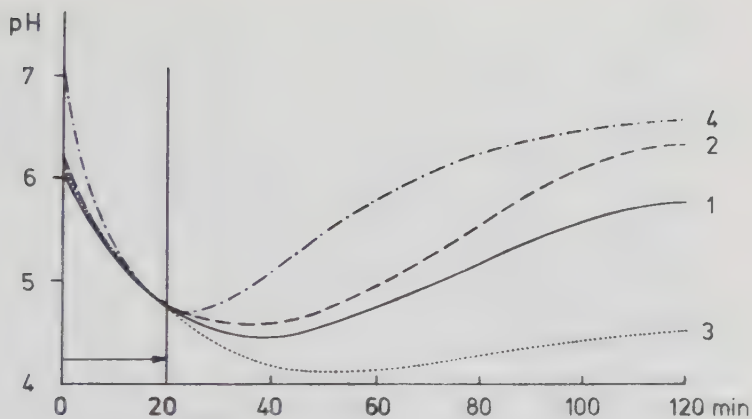


Abb. 3: Mittelwertkurven von 4 Plaques
20 min 5 % Saccharose
Plaque 1 und 2 $n = 12$; Plaque 3 und 4 $n = 12$

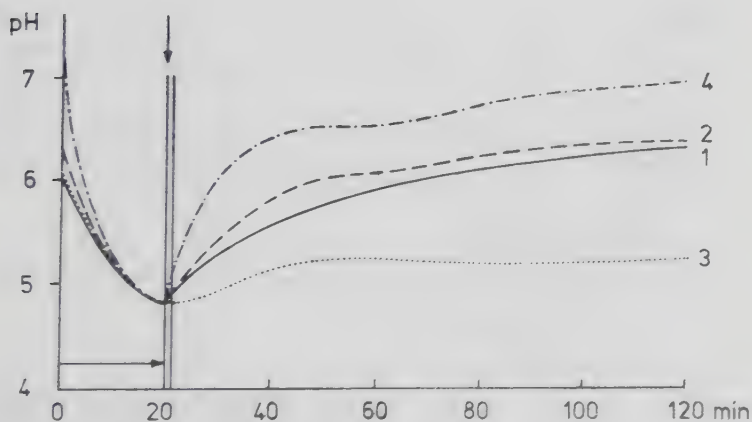


Abb. 4: Mittelwertkurven von 4 Plaques
20 min 5 % Saccharose,
1 min 2 % Peracessstoff
Plaque 1 und 2 $n = 12$; Plaque 3 und 4 $n = 12$

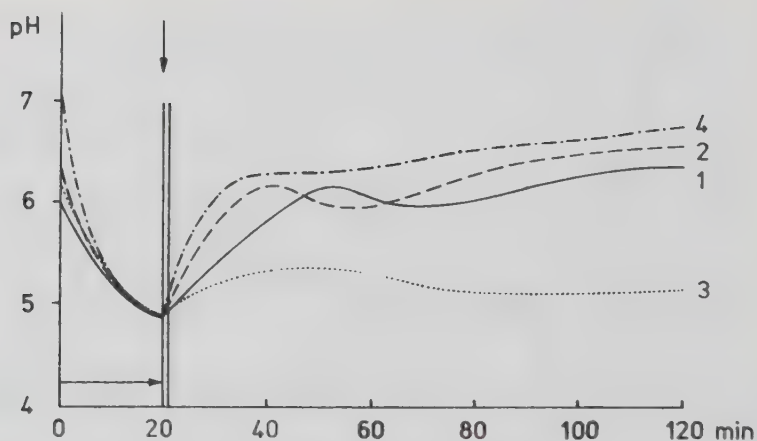


Abb. 5: Mittelwertkurven von 4 Plaques

20 min 5 % Saccharose,

1 min 2 % Harnstoff + 0,025 % Fluorid

Plaque 1 - 4 jeweils n = 5

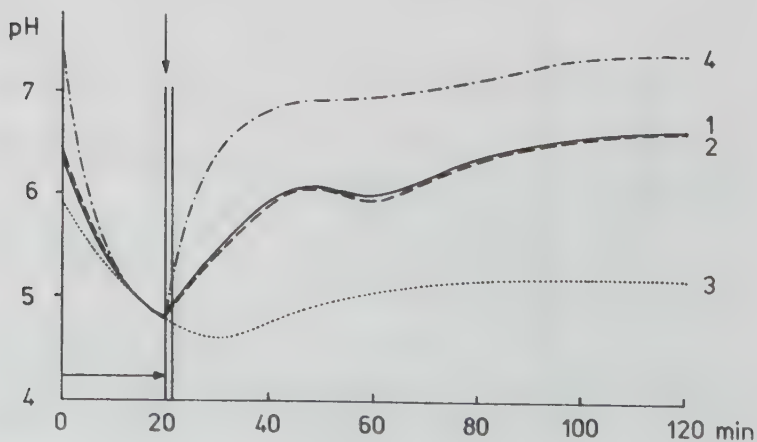


Abb. 6: Mittelwertkurven von 4 Plaques

20 min 5 % Saccharose,

1 min 2 % Harnstoff + 0,0002 % Fluorid

Plaque 1 und 2 n = 4; Plaque 3 und 4 n = 9

Die Abbildungen 7a - 14a zeigen den Kurvenverlauf der Versuchsserien bei den vier verschiedenen Plaques. Die Tabellen 2 - 5 und Abbildungen 7b - 14b geben die Differenzen der betreffenden Substratkurven zu den zugehörigen Kontrollkurven, sowie die Standardabweichungen und Signifikanzen wider.

Im Vergleich der Kurven zeigt sich bei jeder Plaque, daß bei Zugabe von 2 % Harnstoff eine Erhöhung der Wasserstoffionenkonzentration um 1,0 bis 1,5 pH-Werte erreicht wird. Selbst in der extrem unbeweglichen Plaque 3 resultiert noch eine pH-Anhebung von fast 1,0, was bei dieser Plaque für die Rückführung zum Ausgangs-pH einen Vorsprung von Stunden gegenüber dem Kontrollkurvenverlauf bedeutet.

Die Erhöhung des pH-Wertes der Harnstoffkurven, sowie der Harnstoff - Fluorid - Kombinationen gegenüber den Saccharose-Kontrollkurven zeichnet sich durch eine hohe Signifikanz aus.

Beim Vergleich der Kurven von Harnstoff mit den Kurven der Harnstoff - Fluorid - Kombinationen zeigt sich ein ähnlicher Verlauf. Beide Harnstoff - Fluorid - Kombinationen zeigen jedoch unmittelbar nach Applikation einen etwas steileren Kurvenanstieg als die entsprechende Harnstoffkurve.

Eine Hemmung der Ureaseaktivität in der bakteriellen Plaque durch Fluorid konnte nicht festgestellt werden.

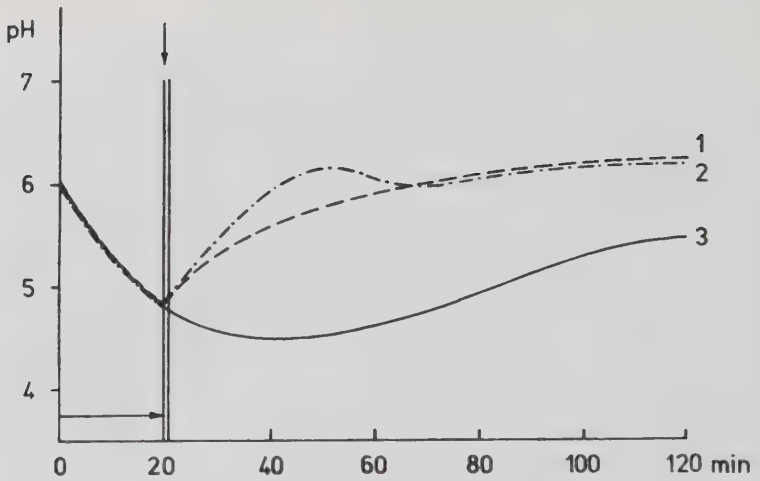


Abb. 7a: Mittelwertkurven Plaque 1

- 1 = 2 % Harnstoff
- 2 = 2 % Harnstoff + 0,025 % Fluorid;
- 3 = Kontrollkurve 5 % Saccharose; n = 8

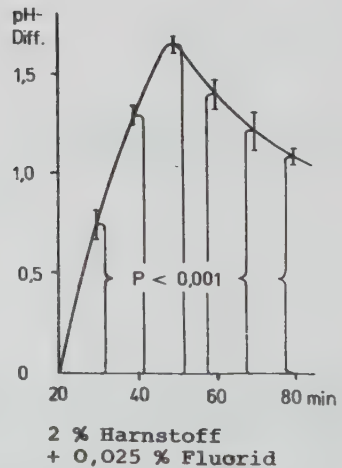
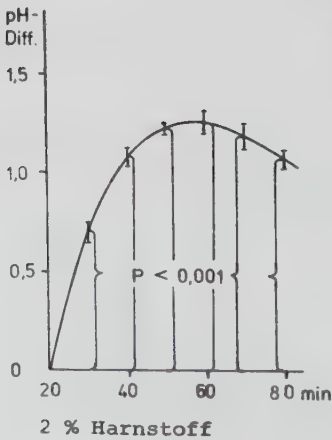


Abb. 7b: pH-Differenzen und ihre Signifikanzen zwischen Kontrollkurve und den beiden folgenden Versuchen mit 1 min Substrat;

P = Irrtumswahrscheinlichkeit;
senkrechte Spanne = Standardabweichung der Differenzen;

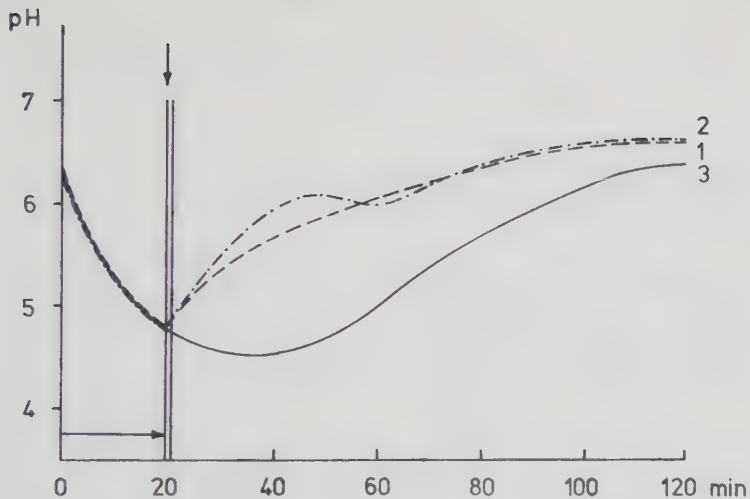


Abb. 8a: Mittelwertkurven Plaque 1

- 1 = 2 % Harnstoff;
- 2 = 2 % Harnstoff + 0,00625 % Fluorid;
- 3 = Kontrollkurve 5 % Saccharose $n = 4$;

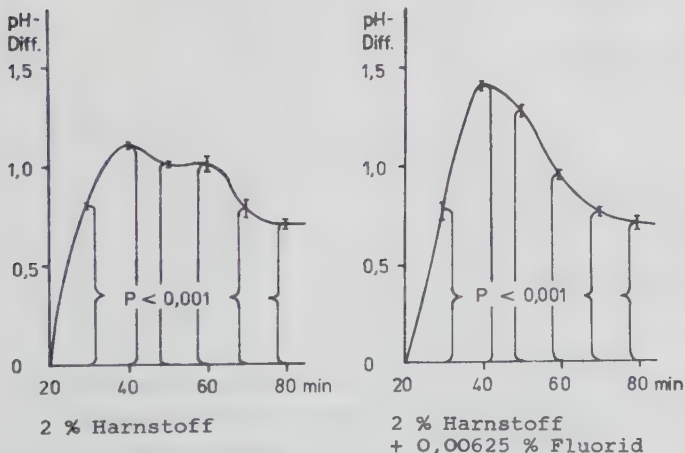


Abb. 8b: pH-Differenzen und ihre Signifikanzen zwischen Kontrollkurve und den beiden folgenden Versuchen mit 1 min Substrat;

P = Irrtumswahrscheinlichkeit;
senkrechte Spanne = Standardabweichung der Differenzen;

Tabelle 2: Unterschiede zwischen Substrat- und Kontrollkurven
Plaques

Unterschiede zwischen	Versuchs- zeit, min	n	$\bar{d} \pm$ pH	$s_{\bar{d}}$	t	p <
5 % Saccharose -	30	8	0,72 $\pm$	0,05	14,4	0,001
2 % Harnstoff	40	8	1,07 $\pm$	0,04	25,2	0,001
und	50	8	1,23 $\pm$	0,02	74,5	0,001
5 % Saccharose	60	8	1,25 $\pm$	0,06	22,7	0,001
	70	8	1,20 $\pm$	0,06	21,8	0,001
	80	8	1,07 $\pm$	0,04	28,1	0,001
5 % Saccharose -	30	8	0,80 $\pm$	0,07	12,1	0,001
2 % Harnstoff +	40	8	1,29 $\pm$	0,04	35,8	0,001
0,025 % Fluorid	50	8	1,65 $\pm$	0,04	44,1	0,001
und	60	8	1,41 $\pm$	0,07	20,1	0,001
5 % Saccharose	70	8	1,22 $\pm$	0,08	15,8	0,001
	80	8	1,10 $\pm$	0,03	37,9	0,001
5 % Saccharose -	30	4	0,80 $\pm$	0,00		0,001
2 % Harnstoff	40	4	1,10 $\pm$	0,00		0,001
und	50	4	1,00 $\pm$	0,00		0,001
5 % Saccharose	60	4	1,02 $\pm$	0,03	32,3	0,001
	70	4	0,77 $\pm$	0,04	18,7	0,001
	80	4	0,71 $\pm$	0,02	40,8	0,001
5 % Saccharose -	30	4	0,78 $\pm$	0,03	31,2	0,001
2 % Harnstoff +	40	4	1,41 $\pm$	0,01	117,5	0,001
0,00625 % Fluorid	50	4	1,28 $\pm$	0,02	85,3	0,001
und	60	4	0,94 $\pm$	0,01	78,3	0,001
5 % Saccharose	70	4	0,76 $\pm$	0,02	33,0	0,001
	80	4	0,71 $\pm$	0,03	27,3	0,001

n = Anzahl der Einzelversuche; $\bar{d}$ = mittlere Differenz;

$s_{\bar{d}}$ = Standardabweichung der mittleren Differenzen;

t = t - Wert (STUDENT); p = Irrtumswahrscheinlichkeit

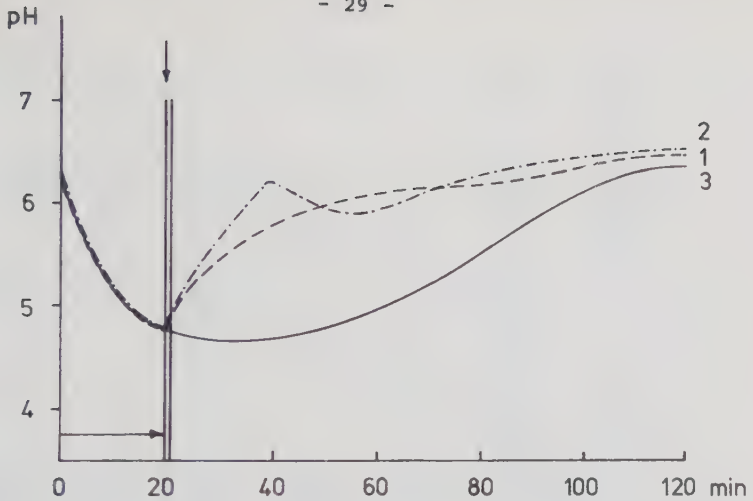


Abb. 9a: Mittelwertkurven Plaque 2

- 1 = 2 % Harnstoff;
- 2 = 2 % Harnstoff + 0,025 % Fluorid;
- 3 = Kontrollkurve 5 % Saccharose $n = 8$;

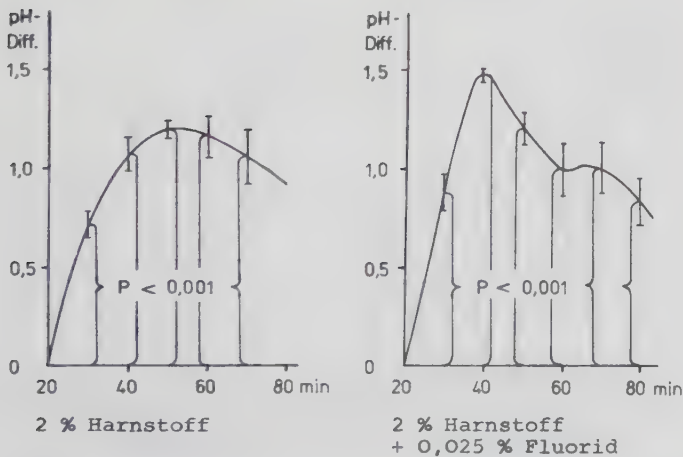


Abb. 9b: pH-Differenzen und ihre Signifikanzen zwischen Kontrollkurve und den beiden folgenden Versuchen mit 1 min Substrat;

P = Irrtumswahrscheinlichkeit;
senkrechte Spanne = Standardabweichung der Differenzen,

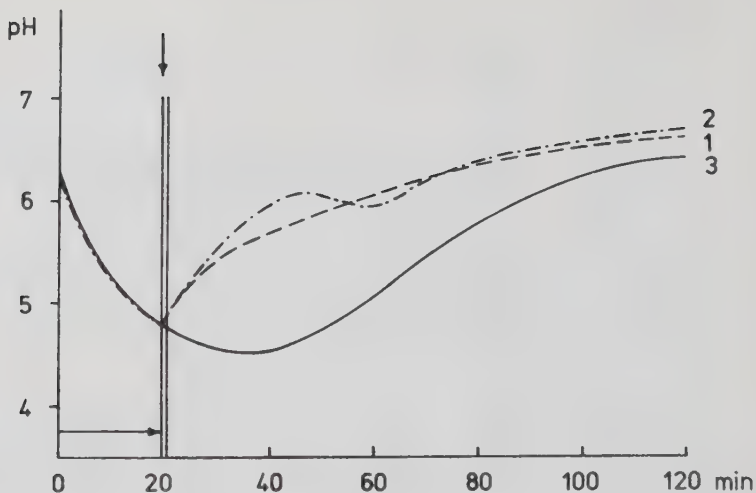


Abb. 10a: Mittelwertkurven Plaque 2

- 1 = 2 % Harnstoff;
- 2 = 2 % Harnstoff + 0,00625 % Fluorid;
- 3 = Kontrollkurve 5 % Saccharose; n = 4;

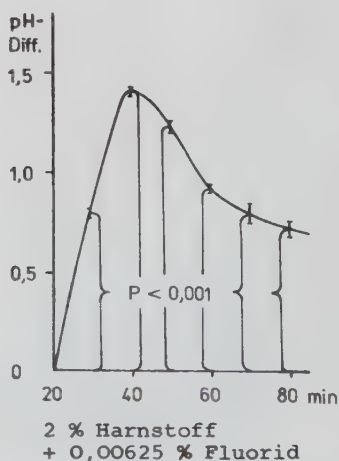
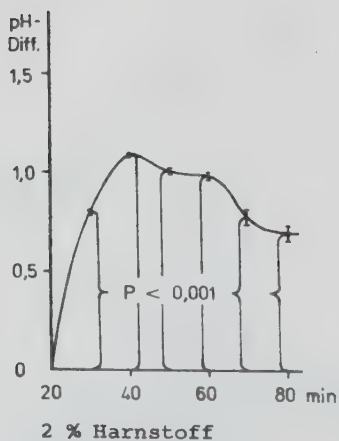


Abb. 10b: pH-Differenzen und ihre Signifikanzen zwischen Kontrollkurve und den beiden folgenden Versuchen mit 1 min Substrat.

P = Irrtumswahrscheinlichkeit;
senkrechte Spanne = Standardabweichung der Differenzen;

Tabelle 3: Unterschiede zwischen Substrat- und Kontrollkurven
Plaques 2

Unterschiede zwischen	Versuchs- zeit, min	n	$\bar{d} \pm$ pH	$s_{\bar{d}}$	t	P <
5 % Saccharose -	30	3	0,73 $\pm$	0,06	12,3	0,001
2 % Harnstoff	40	3	1,08 $\pm$	0,07	16,1	0,001
und	50	8	1,20 $\pm$	0,04	27,3	0,001
5 % Saccharose	60	8	1,16 $\pm$	0,11	10,6	0,001
	70	8	1,07 $\pm$	0,14	7,5	0,001
5 % Saccharose -	30	8	0,33 $\pm$	0,08	10,3	0,001
2 % Harnstoff +	40	8	1,48 $\pm$	0,03	52,9	0,001
0,025 % Fluorid	50	8	1,19 $\pm$	0,08	14,5	0,001
und	60	8	0,99 $\pm$	0,13	7,7	0,001
5 % Saccharose	70	8	1,01 $\pm$	0,13	8,0	0,001
	80	8	0,83 $\pm$	0,12	7,2	0,001
5 % Saccharose -	30	4	0,80 $\pm$	0,00		0,001
2 % Harnstoff	40	4	1,10 $\pm$	0,00		0,001
und	50	4	1,00 $\pm$	0,00		0,001
5 % Saccharose	60	4	1,00 $\pm$	0,01	100,0	0,001
	70	4	0,75 $\pm$	0,03	29,2	0,001
	80	4	0,71 $\pm$	0,03	27,3	0,001
5 % Saccharose -	30	4	0,80 $\pm$	0,01	81,0	0,001
2 % Harnstoff +	40	4	1,41 $\pm$	0,01	141,0	0,001
0,00625 % Fluorid	50	4	1,23 $\pm$	0,02	53,4	0,001
und	60	4	0,91 $\pm$	0,01	91,0	0,001
5 % Saccharose	70	4	0,78 $\pm$	0,04	78,0	0,001
	80	4	0,72 $\pm$	0,03	21,8	0,001

n = Anzahl der Einzelversuche; $\bar{d}$ = mittlere Differenz;

$s_{\bar{d}}$ = Standardabweichung der mittleren Differenzen;

t = t - Wert (STUDENT); P = Irrtumswahrscheinlichkeit;

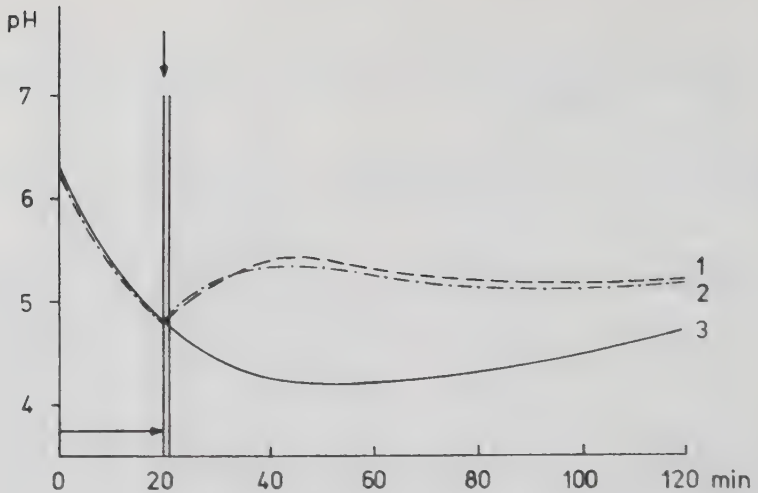


Abb. 11a: Mittelwertkurven "laque 3

- 1 = 2 % Harnstoff;
- 2 = 2 % Harnstoff + 0,025 % Fluorid;
- 3 = Kontrollkurve 5 % Saccharose; n = 8;

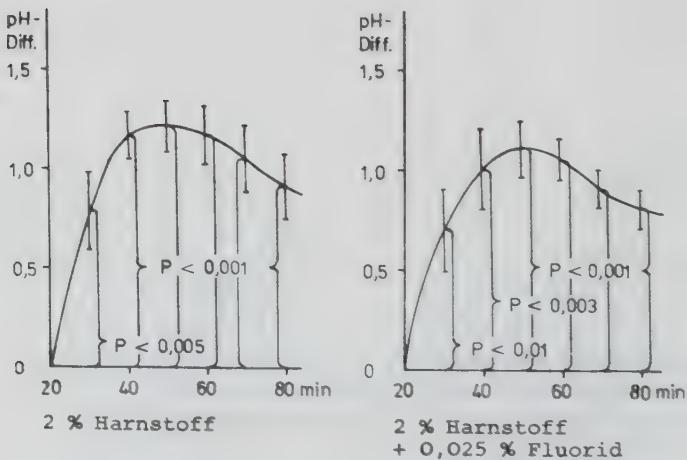


Abb. 11b: pH-Differenzen und ihre Signifikanzen zwischen Kontrollkurve und den beiden folgenden Versuchen mit 1 min Substrat;

P = Irrtumswahrscheinlichkeit;
senkrechte Spanne = Standardabweichung der Differenzen;

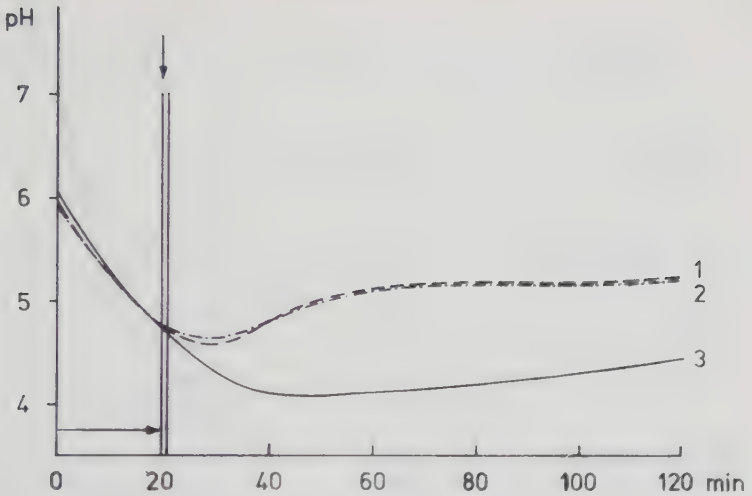


Abb. 12a: Mittelwertkurven Plaque 3

1 = 2 % Harnstoff;

2 = 2 % Harnstoff + 0,00625 % Fluorid;

3 = Kontrollkurve 5 % Saccharose; n = 9;

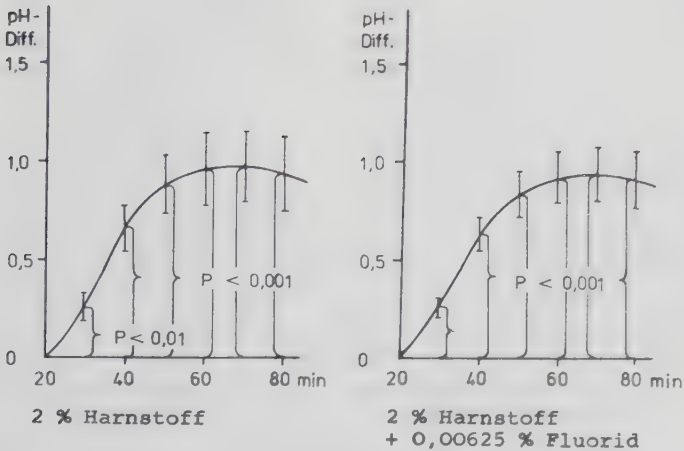


Abb. 12b: pH-Differenzen und ihre Signifikanzen zwischen Kontrollkurve und den beiden folgenden Versuchen mit 1 min Substrat;

P = Irrtumswahrscheinlichkeit;

senkrechte Spanne = Standardabweichung der Differenzen;

Tabelle 4: Unterschiede zwischen Substrat- und Kontrollkurven
Plaque 3

Unterschiede zwischen	Versuchs- zeit, min	n	$\bar{d} \pm s_d$ pH	t	P <
5 % Saccharose - 2 % Harnstoff	30	8	0,30 $\pm$ 0,19	4,2	0,005
und	40	8	1,17 $\pm$ 0,12	9,9	0,001
5 % Saccharose	50	8	1,20 $\pm$ 0,13	9,4	0,001
	60	8	1,18 $\pm$ 0,14	8,6	0,001
	70	8	1,04 $\pm$ 0,16	6,7	0,001
	80	8	0,90 $\pm$ 0,16	5,6	0,001
5 % Saccharose - 2 % Harnstoff + 0,025 % Fluorid	30	8	0,70 $\pm$ 0,20	3,5	0,01
und	40	8	1,00 $\pm$ 0,20	5,0	0,003
5 % Saccharose	50	8	1,12 $\pm$ 0,14	7,9	0,001
	60	8	1,06 $\pm$ 0,10	10,6	0,001
	70	8	0,90 $\pm$ 0,09	9,3	0,001
	80	8	0,81 $\pm$ 0,10	8,4	0,001
5 % Saccharose - 2 % Harnstoff	30	9	0,23 $\pm$ 0,07	3,4	0,01
und	40	9	0,67 $\pm$ 0,11	6,0	0,001
5 % Saccharose	50	9	0,38 $\pm$ 0,14	6,2	0,001
	60	9	0,97 $\pm$ 0,18	5,4	0,001
	70	9	0,98 $\pm$ 0,18	5,4	0,001
	80	9	0,95 $\pm$ 0,19	5,1	0,001
5 % Saccharose - 2 % Harnstoff + 0,00025 % Fluorid	30	9	0,27 $\pm$ 0,05	5,5	0,001
und	40	9	0,64 $\pm$ 0,08	8,3	0,001
5 % Saccharose	50	9	0,35 $\pm$ 0,11	7,7	0,001
	60	9	0,92 $\pm$ 0,13	6,9	0,001
	70	9	0,95 $\pm$ 0,14	6,1	0,001
	80	9	0,93 $\pm$ 0,14	6,1	0,001

n = Anzahl der Einzelversuche; $\bar{d}$ = mittlere Differenzen;

s_d = Standardabweichung der mittleren Differenzen;

t = t - Wert (STUDENT); P = Irrtumswahrscheinlichkeit;

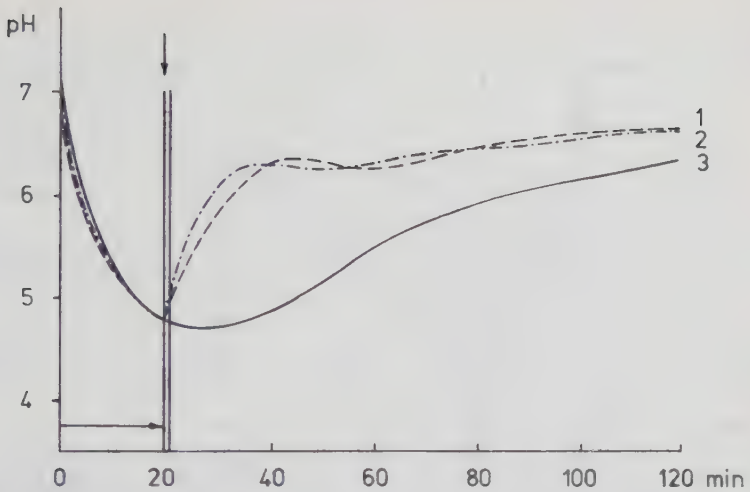


Abb. 13a: Mittelwertkurven Plaque 4

- 1 = 2 % Harnstoff;
- 2 = 2 % Harnstoff + 0,025 % Fluorid;
- 3 = Kontrollkurve 5 % Saccharose; n = 8;

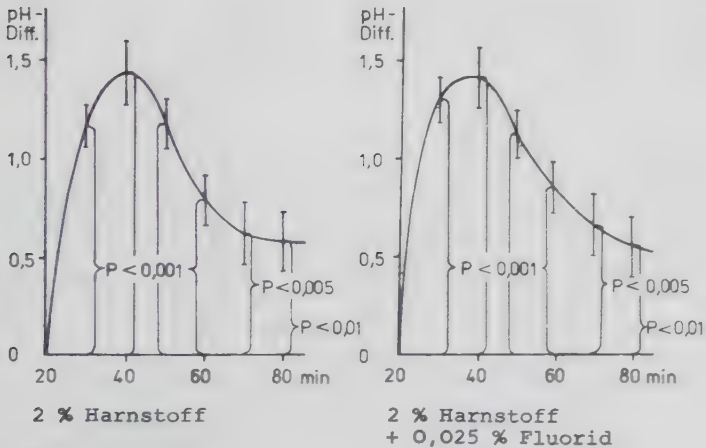


Abb. 13b: pH-Differenzen und ihre Signifikanzen zwischen Kontrollkurve und den beiden folgenden Versuchen mit 1 min Substrat:

P = Irrtumswahrscheinlichkeit;
senkrechte Spanne = Standardabweichung der Differenzen;

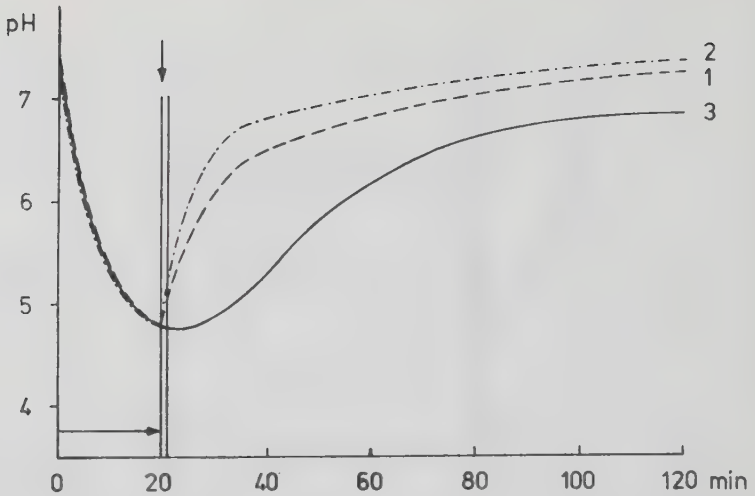


Abb. 14a: Mittelwertkurven Plaque 4

- 1 = 2 % Harnstoff;
- 2 = 2 % Harnstoff + 0,00625 % Fluorid;
- 3 = Kontrollkurve 5 % Saccharose; n = 9;

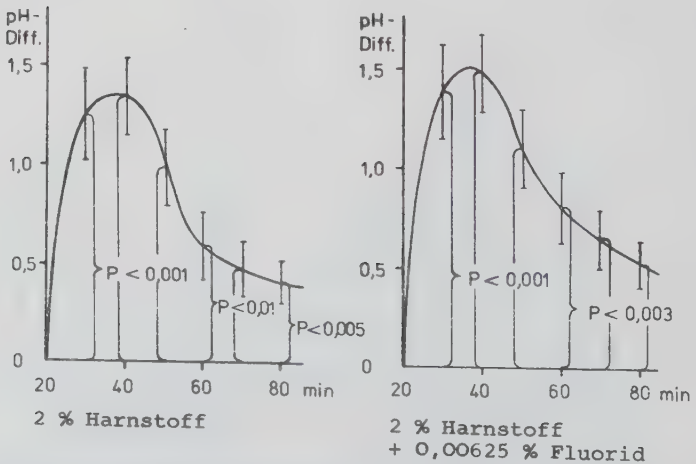


Abb. 14b: pH-Differenzen und ihre Signifikanzen zwischen Kontrollkurve und den beiden folgenden Versuchen mit min Substrat;

P = Irrtumswahrscheinlichkeit;
senkrechte Spanne = Standardabweichung der Differenzen;

Tabelle 5: Unterschiede zwischen Substrat- und Kontrollkurven
Plaques 4

Unterschiede zwischen	Versuchs- zeit, min	n	$\bar{d} \pm$ s $\bar{d}$ pH	t	P <
5 % Saccharose - 2 % Harnstoff	30	8	1,15 $\pm$ 0,11	10,2	0,001
und	40	8	1,43 $\pm$ 0,17	8,6	0,001
5 % Saccharose	50	8	1,17 $\pm$ 0,13	9,0	0,001
	60	8	0,78 $\pm$ 0,13	5,9	0,001
	70	8	0,61 $\pm$ 0,16	3,9	0,005
	80	8	0,57 $\pm$ 0,15	3,7	0,006
5 % Saccharose - 2 % Harnstoff + 0,025 % Fluorid	30	8	1,30 $\pm$ 0,12	10,6	0,001
und	40	8	1,38 $\pm$ 0,17	8,0	0,001
5 % Saccharose	50	8	1,11 $\pm$ 0,13	8,5	0,001
	60	8	0,84 $\pm$ 0,15	5,6	0,001
	70	8	0,66 $\pm$ 0,16	4,0	0,005
	80	8	0,56 $\pm$ 0,16	3,6	0,01
5 % Saccharose - 2 % Harnstoff	30	9	1,25 $\pm$ 0,23	5,4	0,001
und	40	9	1,35 $\pm$ 0,19	7,2	0,001
5 % Saccharose	50	9	0,97 $\pm$ 0,19	5,0	0,001
	60	9	0,59 $\pm$ 0,17	3,4	0,01
	70	9	0,49 $\pm$ 0,14	3,4	0,01
	80	9	0,41 $\pm$ 0,11	3,8	0,005
5 % Saccharose - 2 % Harnstoff + 0,00625 % Fluorid	30	9	1,41 $\pm$ 0,21	6,8	0,001
und	40	9	1,48 $\pm$ 0,23	6,5	0,001
5 % Saccharose	50	9	1,11 $\pm$ 0,20	5,6	0,001
	60	9	0,30 $\pm$ 0,19	4,2	0,003
	70	9	0,67 $\pm$ 0,15	4,4	0,003
	80	9	0,51 $\pm$ 0,12	4,2	0,003

n = Anzahl der Einzelversuche; $\bar{d}$ = mittlere Differenz;

s $\bar{d}$ = Standardabweichung der mittleren Differenzen;

t = t - Wert (STUDENT); P = Irrtumswahrscheinlichkeit;

III. Diskussion

Vergleicht man unsere Ergebnisse mit denen anderer Untersucher, so ist in bezug auf die Wirkung des Harnstoffs weitgehend Übereinstimmung festzustellen. In allen Fällen beobachteten auch wir unter Einwirkung von Harnstoff eine schnelle und deutliche Anhebung des pH-Wertes.

Ein von FROSTELL (1960) festgestelltes Wirkungsoptimum der Harnstoffverwertung zwischen pH 7,0 und 8,0 steht der Anwendung im sauren Milieu nicht im Wege.

Die von den genannten und anderen Autoren beschriebene Wirkung des Harnstoffs trat bei unseren Versuchen nach 20-minütiger Inkubation mit Saccharose bei einem pH-Wert um 4,8 regelmäßig ein:

Nach Zugabe des Harnstoffs stieg der pH-Wert steil an und erreichte nach etwa 20 Minuten einen Höchstwert, der um 1,0 bis 1,5 über dem pH-Wert der zugehörigen Saccharose-Kontrollkurve lag. Nach einem kurzzeitigen, geringen Abfall kehrte der pH-Wert kontinuierlich auf seinen Ausgangspunkt im Neutralen zurück.

Plaque 1 und 2 entsprechen dieser Kurvencharakteristik besonders gut. Plaque 4 reagiert auf die Harnstoffwirkung noch stärker, während Plaque 3 einen abgeschwächten, ausgeglicheneren, aber dennoch charakteristischen Harnstoff-Kurvenverlauf zeigt.

Auch HIRZEL (1969) stellte einen unterschiedlichen Harnstoff-Kurvenverlauf bei zwei Probanden in vivo fest. Er führt dies auf die unterschiedliche Ureaseaktivität der Plaques beiden Probanden zurück. Da wir Plaques verschiedener Probanden ver-

wendeten, könnte ähnliches auch bei unseren Versuchen vorgelegen haben.

Doch zeigen Abb. 3 und 4, daß dieser unterschiedliche Kurvenverlauf nicht nur für die Harnstoffverwertung (Abb. 4) gilt, sondern auch für reine Saccharoseverwertung (Abb. 3). Hierfür kann nicht die unterschiedliche Ureaseaktivität verantwortlich sein.

Als Erklärung für diese unterschiedliche Reaktion kann vor allem die Form des künstlichen Approximalraumes herangezogen werden.

So bestanden Unterschiede in der Breite der Glasmembran, der Form des der Glasmembran gegenüberliegenden Zahnsegmentes und dem Abstand zwischen Zahnsegment und Glasmembran. Es muß ferner berücksichtigt werden, daß sich die Oberfläche des Zahnsegmentes durch Entkalkungsvorgänge allmählich veränderte.

Analog zu den Prädilektionsstellen der Zahnkaries in der menschlichen Mundhöhle, in der die Form der Retentionsstellen sowie Größe und Form der Plaques erheblichen Schwankungen unterworfen sind, zeigten sich in unseren Versuchsanordnungen ähnliche Unterschiede.

Die Beurteilung der Harnstoffwirkung für Plaque 3 als Beispiel einer schwer beeinflussbaren Plaque (Abb. 11) bleibt dennoch günstig. Ein pH-Anstieg um 1,0 gegenüber dem Kontrollkurvenverlauf bedeutet für diese Plaque, daß der Säurestoß sofort wesentlich abgemildert wird und kariöse Demineralisation in erheblich geringerem Maße stattfindet als sie ohne Harnstoffeinwirkung ablief.

Die Wirkung des Fluorids in Kombination mit Harnstoff kann

nicht eindeutig beurteilt werden. Der Kurvenverlauf der Harnstoff - Fluorid - Kombinationen zeigt gegenüber den entsprechenden einfachen Harnstoffkurven einen steileren Anstieg nach Applikation.

Aufgrund der Versuchsanordnung kann aber nicht geklärt werden, ob es sich bei diesem zusätzlich zur Harnstoffwirkung auftretenden Effekt um eine enzymatische Hemmung der Saccharoseverwertung durch Fluorid handelt, wie sie SCHMIDT (1973) bei ähnlichen Fluoridkonzentrationen feststellte, oder ob z.B. eine Aktivierung der Harnstoffspaltung durch Fluorid eine Rolle spielt.

Als wesentliches Ergebnis der vorliegenden Untersuchung ist aber festzustellen, daß Fluorid in den geprüften Konzentrationen die Anhebung des Plaque - pH - Wertes durch Harnstoff nicht vermindert. Im Gegenteil scheint die Wirkung des Harnstoffs durch Fluorid etwas verbessert zu werden.

Aus dieser Sicht erscheint es sinnvoll, zu kariesprophylaktischen Zwecken Harnstoff und Fluorid gleichzeitig zu applizieren. Auf diese Weise könnte der Mechanismus der Kariesentstehung gleichzeitig von mehreren Angriffspunkten gehemmt werden.

Als Applikationsart bietet sich eine modifizierte Form der Tablettenfluoridierung an. Nach jeder Mahlzeit sollte eine Harnstoff - Fluorid - Tablette in der Mundhöhle zerkaut und mit der entstehenden Lösung der Mund gespült werden. Diese Applikation zum Zeitpunkt des aktuellen Säurestoßes würde den Säureschub in den Plaques entscheidend verkürzen und gleichzeitig für eine Fluoridzufuhr zum Zeitpunkt der günstigsten Beeinflussbarkeit des Zahnschmelzes sorgen.

Als Fluoriddosis käme bei täglich viermaliger Anwendung ein Gehalt der Tablette von 0,25 mg in Frage. Der Harnstoffgehalt der Tablette sollte bei 100 mg liegen.

C. Zusammenfassung

Auf Grund der bisherigen Erkenntnisse über die Wirkungsweise von Fluorid und Harnstoff an Zahnplaques und Zähnen erscheint es im Hinblick auf einen optimalen kariesprophylaktischen Effekt sinnvoll, diese beiden Stoffe gleichzeitig und im Anschluß an die Nahrungsaufnahme zu applizieren.

Hierbei interessiert die Frage, ob und in welchem Ausmaß die alkalisierende Wirkung von Harnstoff durch die Gegenwart von Fluorid in menschlichen Zahnplaques beeinflusst wird. Der Klärung dieser Frage dienten die vorliegenden Untersuchungen. Wir verwendeten hierzu einen von SCHMIDT (1970) beschriebenen Mundhöhlensimulator, der es ermöglicht, den Plaque-pH-Wert in vitro laufend zu messen.

In mehreren Versuchsreihen wurde der Einfluß einer von der üblichen Tablettenfluoridierung abgeleiteten Lösungskonzentration von 0,025 % und 0,00625 % Fluorid auf die Wirkung einer 2 %igen Harnstofflösung in menschlichen Zahnplaques untersucht. Zu diesem Zweck führten wir den Plaques zunächst 20 Minuten Saccharoselösung zu und ließen anschließend die Harnstoff- bzw. Harnstoff-Fluoridlösungen 1 Minute einwirken.

Die Ergebnisse bestätigen die aus anderen Untersuchungen bekannte neutralisierende Wirkung des Harnstoffs. Dieser Effekt wurde durch die angewandten Fluoridkonzentrationen nicht vermindert. Bei Gegenwart von Fluorid war sogar ein etwas schnellerer Anstieg des durch Einwirkung von Saccharose erniedrigten pH-Wertes zu erkennen als mit Harnstoff allein.

Die Ergebnisse lassen die gleichzeitige Applikation von Harnstoff und Fluorid im Anschluß an die Nahrungsaufnahme besonders sinnvoll erscheinen.

Literaturverzeichnis

- ARENDS, J.: Dislocations and dissolution of enamel, theoretical considerations
Caries Res. 7: 261 (1973)
- BÖDECKER, C.F. The bacterial destruction of dental enamel
BÖDECKER, H.W.C.: J. dent. Res. 9: 37 (1929)
- BRAMSTEDT, F. Über die Aktivierung des Kohlenhydrat-
KRÖNCKE, A. abbaues im Speichel durch niedrige Fluor-
NAUJOKS, R.: konzentrationen
Naturwissenschaften 43: 109 (1956)
- BRAMSTEDT, F.: Der Wirkungsmechanismus der Fluoride
als karieshemmende Substanzen
Dtsch. zahnärztl. Z. 23: 111 (1968)
- BRAMSTEDT, F.: Die Polysaccharidsynthese durch Plaque-
streptokokken als kariesätiologisch wich-
tiger Faktor
D. Dt. Zahnärzteblatt 22: 563 (1968)
- BRAUN, W. Vergiftungsregister
DÖNHARDT, A.: Thieme, Stuttgart (1970)
- BRUDEVOLD, F.: Ciba Conference: The Caries Resistant
Tooth
Churchill, London (1965)
- CARY, J.E.: The development of alkali within saliva
and its relation to dental caries
Aust. J. Dent. 50: 4 (1946)
- CHURCHILL, H.V.: J. Ind. Eng. Chem. 23: 996 (1931)
- CIMESONI, G.: Fluor et enzymes
in: Vischer T.L. (Hrsg.): Fluoride in
medicine. Huber, Bern (1970)
- COHEN, A. Two year clinical study of caries control
DONZANTI, A.: with high urea ammoniated dentifrice
J. Amer. dent. Ass. 49: 135 (1954)
- CRITCHLEY, P. The histology and histochemistry of
SAKTON, C.L. dental plaque
KOLENDO, A.B.: Car. Res. 2: 115 (1963)
- CRITCHLEY, P.: The microbiology of dental plaque with
special polysaccharide formation
Dtsch. zahnärztl. Z. 26: 1155 (1971)

- DARLING, A.I.: Resistance of enamel to dental caries
J. dent. Res. 42: 488 (1963)
- DAMES, C.: Effects of Diet on Salivary Secretion
and Composition
J. dent. Res. 49: 1263 (1970)
- DOWSE, C.M. Fluoride uptake in vivo enamel defects
and its significance
J. dent. Res. 36: 816 (1957)
- ERICSSON, Y.: Investigations into the calciumphosphate
equilibrium between enamel and saliva and
its relation to dental caries
Acta odont. Scand. 8: Supp. 3 (1949)
- FEAGIN, F. Study of the Effect of Calcium, Phosphate,
PATEL, P.R. Fluoride and Hydrogen Ion Concentration on
KOULOURIDES, T. the Remineralization of partially de-
PIGMAN, W.: mineralized Human and Bovine Enamel Surface
Arch. oral. Biol. 16: 535 (1971)
- FRANK, R.M. Ultrastructure of the approximal dental
BRENDDEL, A.: plaque and the underlying normal and
carious enamel
Arch. oral Biolog. 11: 333 (1966)
- FROSTELL, G.: Studies on the Ammonia Production and the
Ureolytic Activity of Dental Plaque Material
Acta odont. Scand. 18: 29 (1960)
- FROSTELL, G.: Plaque Metabolism and Substrate Concentration
Acta odont. Scand. 20: 335 (1962)
- FROSTELL, G.: The Ureolytic Activity of Dental Calculus
Acta odont. Scand. 20: 411 (1962)
- GEHRING, F.: Über das Säurebildungsvermögen und die
Lebensfähigkeit von Plaquestreptokokken
bei Rohrzuckerkonzentrationen von 5 bis 70 %
Dtsch. zahnärztl. Z. 24: 196 (1969)
- GEHRING, F.: Über die Einwirkung von Dextranase auf ex-
trazellulär gebildete Streptokokken-Poly-
saccharide
Dtsch. zahnärztl. Z. 26: 433 (1971)
- GEHRING, F.: Extrazelluläre Polysaccharide bildende
Streptokokken aus Zahnplaques und ihre
Beziehung zur Zahnkaries
Hanser, München (1972)
- GRAF, H. Telemetry of Plaque pH from interdental area
MÜHLEMANN, H.R.: Helv. odontol. Acta 10: 94 (1966)

- GRAF, H.: Telemetrie des pH der Interdentalplaque
Schweiz. Monatsschr. f. Zahnheilk. 79:
146 (1969)
- GRAF, R.
GRAF, H.: Simplified in-vitro pH measurements of
oral microbial deposits
Helv. odon. Acta 15: 42 (1971)
- GRON, P.
SPINELLI, M.
TRAUTZ, O.
BRUDEVOLD, F.: The effect of carbonate and the solubility
of hydroxylapatite
Arch. oral. Biol. 3: 252 (1963)
- GROVE, C.I.
GROVE, C.T.: Chemical study of human saliva indicating
that ammonia is an immunizing factor in
dental caries
J. Amer. dent. Ass. 22: 247 (1935)
- GUGGENHEIM, B.: Extrazelluläre Polysaccharide und mikro-
bielle Plaques
Zahnärztl. Praxisführ. 21: 122 (1970)
- HARDWICK, J.L.: Die Bedeutung von Fluor in der dentalen
Plaque
Dtsch. Stomatol. 21: 107 (1971)
- HASSEL, T.M.: pH-Telemetrie der interdentalen Plaque
nach Genuß von Zucker und Zuckeraustausch-
stoffen
Dtsch. zahnärztl. Z. 26: 1145 (1971)
- HAWES, R.R.
BIBBY, B.G.: Evaluation of a dentifrice containing
carbamide and urease
J. Amer. dent. Ass. 46: 280 (1953)
- HETZLER, G.
IRMISCH, B.
PÄSSLER, J.
PILZ, W.
VOIGT, J.: Ergebnisse und Erfahrungen beim kontrollier-
ten Zähnebürsten mit verschiedenen karies-
protektiv wirksamen Lösungen
Dtsch. Stomatol. 21: 135 (1971)
- HINE, M.K.
O'DONNELL, J.F.: Incidence of urease producing bacteria
in saliva
J. dent. Res. 22: 103 (1943)
- HIRZEL, H.C.: Zur Telemetrie des pH im Interdentalraum
Med. Diss., Zürich (1969)
- JENKINS, G.N.: The effect of pH on the fluoride inhibition
of salivary acid production
Arch. oral. Biolog. 1: 33 (1959)
- JENKINS, G.N.: The Physiology of the Mouth
Blackwell, Oxford (1965)

- JENKINS, G.M.: The mode of formation of dental plaque
Car. Res. 2: 130 (1968)
- KEYES, P.H.: Recent advances in dental caries research
bacteriology. Bacteriological findings and
biological implications
Int. dent. J. 12: 443 (1962)
- KLEINBERG, J.
SILVERMANN, G.: Further Studies on the Metabolism of the Oral
Microorganisms in Saliva-Substrate Mixtures
in vitro
J. Cand. dent. Ass. 29: 25 (1963)
Zitiert bei: HIRZEL, H.C.: Zur Telemetrie
des pH im Interdentalraum, Med. Diss.
Zürich (1969)
- KLEINBERG, J.
SANDHAM, H.J.: Effect of Fluoride on Carbohydrate accu-
mulation in Salivary Sediment
J. dent. Res. 43: 343 (1964)
- KLEINBERG, J.: Effects of urea concentration on human
plaque-pH-levels in situ
Arch. oral. Biol. 12: 1475 (1967)
- KLEINBERG, J.: Formation and Accumulation of Acid on
the Tooth Surface
J. dent. Res. 49: 1300 (1970)
- KNAPPWOST, A.: Grundlagen der Kariesprophylaktischen Wir-
kung von lokal angewandten und innerlich
verabreichten Fluorsalzen
Dtsch. zahnärztl. Z. 23: 115 (1968)
- KÖHLER, E.: Grenzflächenstudien am Zahnschmelz des
Menschen II
Dtsch. zahnärztl. Z. 25: 1218 (1970)
- KÖNIG, K.G.: Möglichkeiten der Kariesprophylaxe beim
Menschen und ihre Untersuchung im kurzfristi-
gen Rattenexperiment
Huber, Bern (1966)
- KÖNIG, K.G.: Karies und Kariesprophylaxe
Goldmann, München (1971)
- KÖNIG, K.G.: Persönliche Mitteilung (1973)
- VAN DER LUGT, W. NMR Determination of Fluoride Position
KNOTTERUS, D.J.M. in Mineral Hydroxylapatite
YOUNG, R.A.: Car. Res. 4: 39 (1970)

- LUOMA, H. The Potassium and Phosphorus Content of
 RANTA, E. a Cariogenic Streptococcus Modified by
 TURTOLA, L.: Fluoride and Selenium
 Car. Res. 5: 96 (1971)
- MARTHALER, T.M.: Kariesvorbeugung durch Verminderung
 der vergärbaren Zucker
 Dtsch. Stomatol. 21: 93 (1971)
- MILLER, W.D.: Die Mikroorganismen der Mundhöhle
 Thieme, Leipzig 1889)
- MÜHLEMANN, H.R.: Die kariesprophylaktische Wirkung der
 Aminfluoride
 Quintessenz, Ref. 3192 (1967)
- MÜHLEMANN, H.R.: Zuckerfreie, zahnschonende und nicht-
 kariogene Bonbons und Süßigkeiten
 Schweiz. Monatsschr. f. Zahnheilk. 79:
 117 (1969)
- NATIONAL RESEARCH NAS-Publikation Nr. 1694 vom November 1968
 COUNCIL OF USA zitiert bei: KÖNIG, K.G.: Karies und Karies-
 FOOD AND NUTRITION prophylaxe, Goldmann, München (1971)
 BOARD:
- NAUJOKS, R. Der Glukoseabbau durch Mundhöhlen-Strepto-
 PATZ, J. kokken unter dem Einfluß von Fluoriden
 RASCHKA, B.: und Schwermetallen
 Dtsch. Stomatol. 13: 484 (1968)
- MEWESELY, H.: Über die Existenzbedingungen von Oktakal-
 ziumphosphat, Whitlockit und Karbonatapatit
 Dtsch. zahnärztl. Z. 20: 753 (1965)
- PIGMAN, W. Fluoride acting as evaluated by the
 KOULOURIDES, T. artificial mouth
 NEWBURN, R.: J. dent. Res. 39: 117 (1960)
- PRUITT, K.M.: The interaction of salivary proteins with
 tooth surface
 J. dent. Res. 48: 818 (1969)
- RANKE, B. Untersuchungen mit markierten Verbindungen
 BRAMSTEDT, F. über den Kohlenhydratabbau in den Plaques
 NAUJOKS, R.: ORCA 1963, 189
- RANKE, B. Untersuchungen zur Kariogenität extrazellu-
 RANKE, E.: läre Polysaccharide bildender Streptokokken
 aus menschlichen Zahnplaques
 Dtsch. zahnärztl. Z. 26: 29 (1971)
- SCHMIDT, H.F.M.: Untersuchungen zur Prophylaxe der Zahn-
 karies durch örtliche Applikation von Na-
 triumfluorid unter besonderer Berücksich-
 tigung der Langzeitfluoridierung
 Stoma 22: 216 (1969; 23: 5 (1970)

- SCHMIDT, H.F.M.: Messungen des pH-Wertes an der Innenfläche von Zahnplaques in einem Mundhöhlensimulator Stoma 23: 234 (1970)
- SCHMIDT, H.F.M.: Untersuchungen über die Beeinflussung des pH-Wertes an der Basisfläche von Zahnplaques durch wasserstoffperoxydhaltige Lösungen Dtsch. zahnärztl. Z. 27: 490 (1972)
- SCHMIDT, H.F.M.: Untersuchungen zum Säure - Base- Stoffwechsel an der Basisfläche menschlicher Zahnplaques unter Einfluß von Saccharose und Harnstoff Dtsch. zahnärztl. Z. 27: 679 (1972)
- SCHMIDT, H.F.M.: Untersuchungen über die Beeinflußbarkeit des Säurebildungsvermögens an der Basisfläche menschlicher Zahnplaques durch Natriumfluorid Dtsch. zahnärztl. Z. 23: 855 (1973)
- SCHMIDT, H.F.M.: Experimente und Überlegungen zu verschiedenen Möglichkeiten der Kariesprophylaxe Dtsch. Zahn-, Mund- und Kieferheilk. 62: 225 (1974)
- SCHÜLE, H.: Das Schmelzoberhäutchen Thieme, Stuttgart (1962)
- SMITH, R.F.: Urease positive oral viridans streptococci J. dent. Res. 46: 1111 (1967)
- SOLLMANN, T.: A Manual of Pharmacology Saunders Comp., London (1957)
- STEPHAN, R.M.
MILLER? B.F.: A quantitative Method for Evaluating Physical and Chemical Agents which Modify Production of Acids in Bacterial Plaques on Human Teeth J. dent. Res. 22: 45 (1943)
- STEPHAN, R.M.: The effect of urea in counteracting the influence of carbohydrates on the pH of dental plaque J. dent. Res. 22: 63 (1943)
- STRALFORS, A.: Investigations into the bacterial chemistry of dental plaques Thule, Stockholm (1950)
zitirt bei: KÖNIG, K.G.: Karies und Kariesprophylaxe, Goldmann, München (1971)

- WEISS S.
SCHNETZER, J.D.
KING, W.J.:
WINIOLT, A.S.:
- Effect of Sodium Fluoride on Polysaccharide
synthesis in *Streptococcus mitis*
J. dent. Res. 43: 745 (1964)
- Saccharosegehalt und Plaquebildung in Ex-
trakten von verschiedenen Nahrungsmitteln
Odontol. Rev. 21: 301 (1970)

Für die Überlassung des Themas und die freundliche Hilfe und Beratung bin ich Herrn Prof. Dr. H.F.M. Schmidt zu Dank verpflichtet.

Für die Übernahme des Correferates bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. K. Lehmann.

Frl. Völkner aus der Abteilung für Experimentelle Zahnheilkunde und Kariesprophylaxe (Leiter: Prof. Dr. H.F.M. Schmidt) an der ZMK-Klinik der Universität Marburg an der Lahn danke ich für die Mithilfe bei der Durchführung der Versuche.

Meine akademischen Lehrer waren die Damen und Herren
Professoren und Dozenten:

Bauer, Berg, Bock, Bunte, Eichner, Estler, Fischer,
Fleischer-Peters, Flesch, Fuchs, Gauer, Gnichtel, Gräf,
Gülzow, Günther, Haim, Harndt, Heim, Hering, von Herrath,
Hofmann, Horstmann, Jakobi, Keidel, Kersten Kittel, Kobes,
Kramer, Krieg, Kriens, Kröncke, Lautenbach, Manecke,
Merker, Merkle, Müller, Paschke, Plattig, Schmidt H.,
Schmidt H.F.M., Schmidt M., Schwarz, Schüle, Spreng,
Stein, Steinhardt, Steinhäuser, Weiß, Wernsdörfer.

Lebenslauf

Geboren am 29. März 1945 in Komotau

Getauft am 4. April 1945 in Komotau auf den Namen

Günther Elmar Werner B a i l

Vater: Dr. Günther Franz Maria Bail, Diplomingenieur

Mutter: Hildegard Bail, geb. Berndsen, Hausfrau

Ab 1946 wohnhaft in Nürnberg/Bayern

1951 - 1956 Volksschule in Nürnberg

1956 - 1966 Gymnasium in Nürnberg und Schwabach/Mittelfranken

Juli 1966 Reifeprüfung am Wolfram-von-Eschenbach-Gymnasium in Schwabach

Okt. 1966 - Sept. 1968 Bundeswehrdienstzeit

Nov. 1968 Immatrikulation an der Freien Universität Berlin, Medizinische Fakultät, Fachrichtung Zahnmedizin

Aug. 1969 Naturwissenschaftliche Vorprüfung an der Freien Universität Berlin

März 1971 Zahnärztliche Vorprüfung an der Friedrich-Alexander-Universität in Erlangen

Dez. 1973 Zahnärztliche Prüfung an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen

Jan. 1974 Approbation zum Zahnarzt durch das Bayerische Innenministerium

Ab Januar 1974 Wissenschaftliche Arbeiten bei Prof. Dr. H.F.M. Schmidt, Philipps-Universität Marburg, ZMK-Klinik





Copie - Center 2000
852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30